STRATÉGIES DE PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 1 : LE POINT EN 2003

J.C. PHILIPS (1), A.J. SCHEEN (2) ET LE REGISTRE BELGE DU DIABÈTE (3)

RÉSUMÉ : Le diabète de type 1 est caractérisé par la destruction des cellules B des îlots de Langerhans du pancréas, les seules capables de produire de l'insuline dans l'organisme. Cette atteinte sélective est médiée par des réactions immunologiques complexes et survient chez des sujets à risque de développer la maladie pour des raisons génétiques et/ou environnementales. Les aléas et inconvénients du traitement par des injections d'insuline pluri-quotidiennes ainsi que les complications vasculaires de la maladie pourraient être limités, voire éradiqués, par des manœuvres préventives évitant l'apparition du diabète. Le dépistage des sujets à risque d'évoluer vers un diabète de type 1 est une étape primordiale et repose sur une stratégie de mieux en mieux étayée, faisant appel à divers marqueurs génétiques et immunologiques. Le but de ce type de prévention est de stopper l'évolution de la maladie à un stade aussi précoce que possible, lors de la phase silencieuse plus ou moins longue, dite "pré-clinique", précédant le diagnostic de la maladie dont la présentation est souvent brutale. Une intervention même plus tardive, au moment du diagnostic, semble encore utile dès lors qu'elle permettrait de sauver un capital non négligeable de cellules B encore présentes à ce moment et d'assurer ultérieurement une bien meilleure stabilité du diabète si le sujet reste peptide-C positif (témoignant de la persistance d'une sécrétion endogène d'insuline non négligeable). Les principales statégies de prévention reposent sur des interventions immunologiques qui autoriseraient une nouvelle tolérance du soi ou sur le blocage des réactions cytotoxiques qui entraînent la destruction des cellules productrices d'insuline. Cet article discute les moyens actuellement à l'étude pour prévenir l'apparition d'un diabète de type 1 chez les sujets à risque ou pour préserver les cellules B résiduelles chez les patients nouvellement diagnostiqués.

STRATEGIES OF PREVENTION OF TYPE 1 DIABETES : THE STATE OF THE ART IN 2003

SUMMARY : Type 1 diabetes is caused by a progressive autoimmune destruction of insulin-producing B cells of the pancreatic islets of Langerhans. The autoimmune process begins years before the B-cell destruction becomes complete, thereby providing an opportunity for early intervention. Genetic susceptibility markers have been identified and autoantibody assays make possible the identification of individuals at high risk of the disease. Prevention strategies could be implemented in first-degree relatives of type 1 diabetic patients at high risk of developing the disease because of the presence of several autoantibodies. Alternatively, they may also be considered at time of clinical diagnosis of type 1 diabetes mellitus in order to maintain residual endogenous insulin secretion that markedly contributes to long-term better glycaemic stability. Thus, the goals of prevention are to preserve B cells during the preclinical period and/or after early diagnosis by modifying immunological pathogenic processes. Several molecules have been administered or are currently investigated to achieve this protection. This article summarizes the hopes and deceptions of previous clinical trials and describes the rationale and protocols of ongoing trials dealing with the prevention of type 1 diabetes.

KEYWORDS : *Autoantibodies - Type 1 diabetes – Prevention – Genetic markers – Immune therapy*

INTRODUCTION

L'étiopathogénie et la physiopathologie du diabète de type 1 ont fait, et font encore, l'objet de nombreuses recherches ayant conduit à des hypothèses multiples pour une maladie qui reste, à bien des égards, mystérieuse (1). Certains faits tels que la destruction des cellules B du pancréas par des cellules du système immunitaire et l'impossibilité de régénération des cellules insulinosécrétrices ont clairement été démontrés (2, 3). Par contre, les raisons qui amènent certaines cellules immunitaires à détruire des cellules du soi et, dans le cas particulier du diabète de type 1, à cibler leur action spécifiquement sur les cellules B ne sont encore qu'imparfaitement connues. Quoi qu'il en soit, le but ultime dans toute stratégie de prévention est d'empêcher ou de bloquer cette réaction immunologique cytotoxique dirigée contre les cellules B du pancréas et de préserver ainsi les cellules productrices d'insuline (4). L'histoire naturelle du diabète de type 1 n'est pas encore complètement élucidée, mais plusieurs observations laissent supposer qu'il existe un long processus préalable à la destruction, plus ou moins complète, des cellules insulinosécrétrices, susceptible d'être mis à profit pour initier des stratégies de prévention (5).

Même si l'élément initiateur, le décours exact de l'agression et la durée de ce phénomène latent préalable au diagnostic ne sont pas encore parfaitement connus, un espoir de stopper la maladie à un stade précoce existe réellement grâce une meilleure connaissance des mécanismes impliqués (5). Il existe une destruction massive des cellules B par des effecteurs du système immunitaire chez la grande majorité des patients diabétiques de type 1. Ainsi, des cytokines de type interleukine-2, interféron-γ et Tumor Necrosis Factor-α qui sont produites par des sous-types de cellules T, appelées T-helper de type 1, sont capables d'initier la cascade des processus immunitaires et inflammatoires responsables de l'agression des cellules B, phénomène communément appelé "insulite" (6). D'autres molécules telles que les radicaux libres, l'oxide nitrique (NO) et des cytokines

(1) Assistant, (2) Professeur, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège.
(3) Registre Belge du Diabète, VUB, Laarbeeklaan, Jette.

proinflammatoires (interleukine-1, Tumor Necrosis Factor-α) jouent un rôle complémentaire dans la physiopathologie de la destruction de la cellule B. Malgré une certaine hétérogénéité clinique, le concept de destruction sélective des cellules B est constamment retrouvé dans les différentes formes de diabète de type 1. Schématiquement, on peut envisager des stratégies de prévention primaire, secondaire et tertiaire selon le moment où on tente de stopper le diabète de type 1 et ses complications (fig. 1).

Le moment pour proposer une intervention varie selon les armes dont on dispose. Ainsi, une vaccination dès le plus jeune âge (voire au cours d'une grossesse "à risque de diabète de type 1 pour le futur bébé", comme certains l'ont même suggéré) pourrait voir le jour (*prévention primaire*) (7). Diverses molécules pourraient prévenir la maladie alors que le patient ne présente aucun signe clinique et que les îlots de Langerhans sont encore parfaitement fonctionnels, mais sans doute pour une période limitée au vu de la présence d'autoanticorps, marqueurs du processus immunologique en cours (*prévention secondaire*). Enfin, des espoirs existent aussi pour les patients chez qui la maladie vient de se déclarer cliniquement, à condition que le diagnostic et l'intervention soient suffisamment précoces. Ceux-ci gardent, en effet, un peptide-C positif à ce stade, témoin de la persistance de cellules B fonctionnelles qu'il est important de préserver pour faciliter l'obtention d'une "normoglycémie", limiter l'instabilité du diabète et éviter les complications qui en résultent (*prévention tertiaire*) (fig. 1).

Le but de cet article est de présenter les diverses théories qui sous-tendent les stratégies préventives vis-à-vis de cette maladie grevée d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables (8). En effet, la prise en charge actuelle du diabète de type 1 ne permet pas de guérir

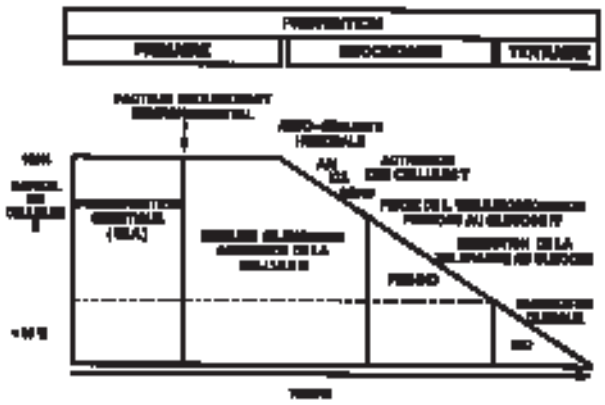

Fig. 1. Stratégies de prévention de type primaire, secondaire ou tertiaire en fonction du moment d'application dans le décours de l'histoire naturelle du diabète de type 1.

celui-ci et les complications chroniques de la maladie (micro- et macroangiopathie) ainsi que celles liées au traitement (risque de coma hypoglycémique) représentent un lourd fardeau pour les patients qui en souffrent et, à terme, pour la société. Une revue des études récentes qui viennent d'être publiées dans le domaine de la prévention du diabète de type 1 est présentée ci-dessous et les espoirs ou déceptions qui en découlent sont discutés. Il sera également fait mention des études en cours pour lesquelles les résultats définitifs ne seront pas connus avant plusieurs mois ou années, y compris les études menées dans le cadre du Registre Belge du Diabète.

A QUI PROPOSER UNE PRÉVENTION ?

La prévalence du diabète de type 1 dans les pays occidentaux ainsi qu'aux Etats-Unis se situe aux alentours de 0,5-1,0 % (9) et l'incidence en Belgique, ainsi que l'a rapporté le Registre Belge du Diabète, est estimée à environ 10 nouveaux cas pour 100.000 individus et par an (10). Avant d'en arriver au stade du diagnostic clinique du diabète dit "inaugural", un long processus pré-clinique se déroule, pouvant durer plusieurs années. Il est donc essentiel de dépister précocement les sujets à risque. Même si le diabète de type 1 est une maladie sporadique, la plupart des études ont été réalisées chez des sujets apparentés du premier degré (enfants ou membres de la fratrie) de patients diabétiques de type 1.

L'initiation et la progression de ce processus pathologique dépendent probablement de nombreux facteurs, à la fois génétiques et environnementaux (fig. 2). La susceptibilité génétique implique des loci de gènes régulant le système immunitaire (ex : HLA DQ et DR) ainsi que la présentation des antigènes (ex : la "5' flanking region" du gène de l'insuline) (10). La nature exacte des facteurs environnementaux n'est pas connue, mais il existe diverses indications quant à l'implication de virus (ex : coxsackie), d'aliments (ex : protéines du lait de vache), de conditions susceptibles de provoquer un "stress métabolique" (ex : climat froid, puberté, grossesse, croissance rapide).

La phase pré-clinique silencieuse de la maladie est marquée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes de la cellule B tels que l'insuline (autoanticorps de type IAA, pour "Insulin AutoAntibodies"), la glutamate décarboxylase (autoanticorps anti-GAD), la protéine IA-2 (autoanticorps anti IA-2 ou antityrosine phosphatase) ou contre des composants non

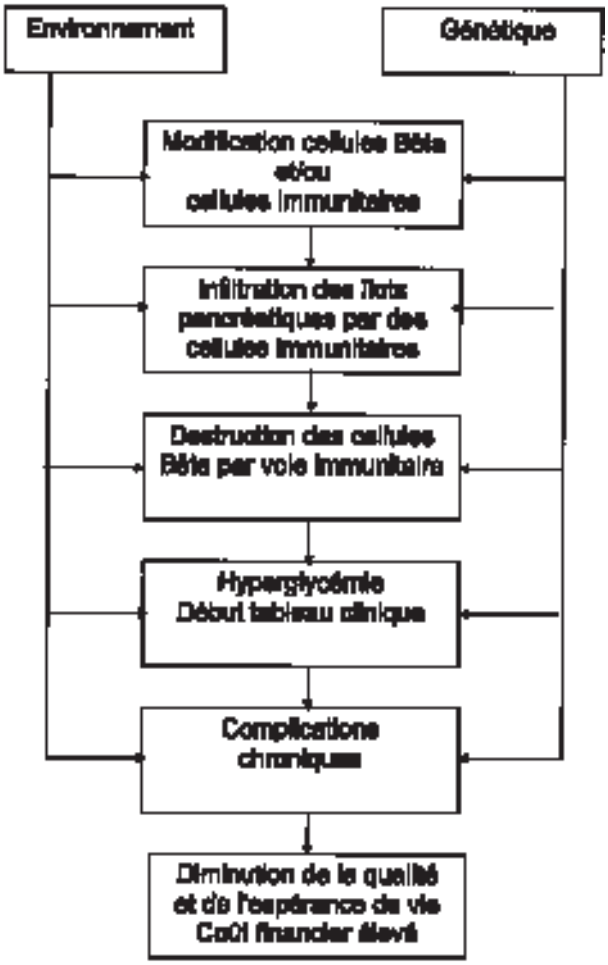

Fig. 2. Influence de la génétique et de l'environnement sur les différentes phases de l'histoire naturelle du diabète de type 1

encore identifiés du cytoplasme des cellules B (autoanticorps de type ICA, pour "Islet Cell Antibodies") (10, 11). Il est admis que les patients qui possèdent plusieurs de ces anticorps sont à haut risque de développer la maladie. De plus en plus d'études prospectives incluant de nombreux patients porteurs de ces autoanticorps permettent d'établir les combinaisons qui indiquent le risque théorique le plus élevé de développer un diabète de type 1 (fig. 3) (12). En pratique, la combinaison donnant le meilleur couple sensibilité-spécificité comprend le dosage des autoanticorps anti-GAD et anti- IA-2 en première intention. Le dosage des anticorps anti-insuline ainsi que le testing génétique devraient ensuite affiner le caractère à haut risque ou pas de développer la maladie chez un sujet donné. D'autres facteurs importants tels que l'âge doivent être intégrés afin d'obtenir la meilleure combinaison prédictive de plusieurs auto-anticorps (13, 14). Ainsi, les auto-anticorps anti-insuline sont plus fréquents chez les sujets jeunes tandis que les auto-anticorps anti-GAD sont davantage observés chez les sujets adultes. On sait également que la vitesse de progression de la maladie diminue avec l'âge. Contrairement au début apparemment brutal dans la forme classique chez l'enfant ou l'adolescent, une forme progressive de l'adulte avec une évolution plus lente a été décrite (diabète de type LADA pour "Latent Autoimmune Diabetes Adults") (15). Outre l'intérêt de comprendre pourquoi ce

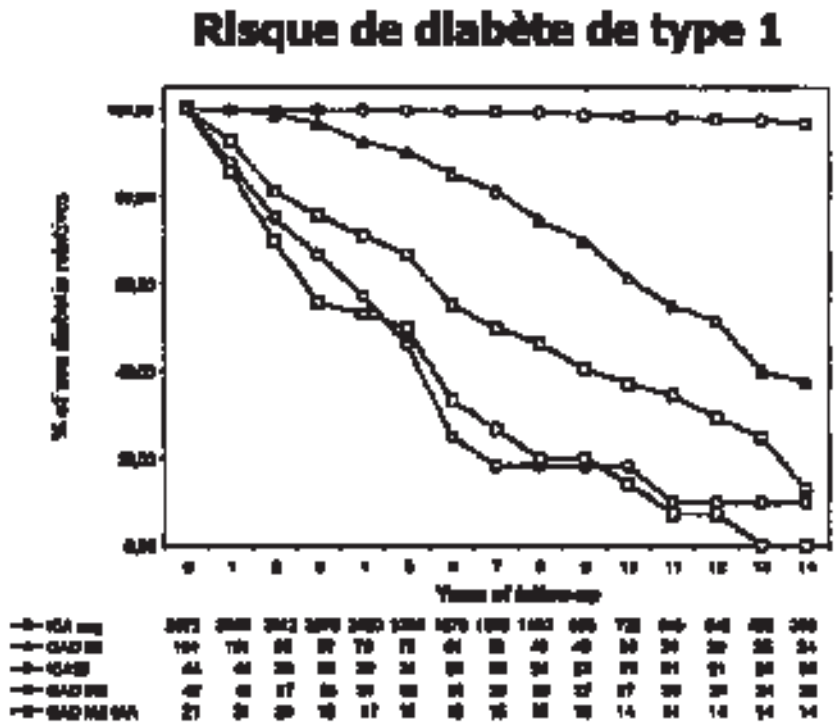

Fig. 3. Rôle prédictif de la présence des différents auto-anticorps dans la survenue du diabète parmi les apparentés de patients diabétiques de type 1. Dans l'étude multicentrique française GRADI, plus le nombre d'auto-anticorps positifs est élevé, plus la chance de rester indemne de diabète lors des 14 années de suivi est faible (tiré de la référence 12)

type de diabète n'évolue que tardivement vers l'insulinodépendance, la lenteur du diabète LADA offre l'opportunité d'instaurer des traitements susceptibles d'influencer positivement l'histoire naturelle de la maladie.

La caractérisation génétique des patients permet d'obtenir des renseignements précieux dans le but d'identifier les sujets à haut risque. Il s'agit cependant d'une hérédité complexe, multifactorielle et de type non-mendélienne. Contrairement au diabète de type 2, on retouve une agrégation familiale chez à peine 10 % des patients diabétiques de type 1 (16). Les connaissances les plus détaillées dans ce domaine concernent les marqueurs génétiques de type HLA DR pour lesquels il est bien établi que le fait de posséder un haplotype de type HLA-DR 3 ou DR 4 augmente le risque relatif de développer la maladie par un facteur 3 ou 4. La combinaison DR 3/DR 4 donne un risque relatif 20 fois plus important. La recherche dans ce domaine a identifié, au fil du temps, de nouveaux haplotypes étendus (ex : B8-DR3-DQA1*0501-DQB1*0201 ou DR4-DQA1*0301-DQB1*0302) qui font porter à l'individu un risque plus important de présenter un diabète de type 1 (17, 18). Des haplotypes "protecteurs" ont également été identifiés (ex : DR2-DQA1*0102-DQB1*0602), même si on observe, depuis plusieurs années, l'apparition de la maladie chez des sujets porteurs de ceux-ci. Il semble donc que l'environnement (virus, bactéries, toxiques, facteurs nutritionnels périnataux…) contribue grandement au déclenchement des processus pathologiques et tous ces facteurs compliquent l'analyse génétique. C'est la raison pour laquelle, à ce jour, les marqueurs immunologiques ont une valeur prédictive nettement supérieure à celle des marqueurs génétiques.

Il est admis actuellement que la stratégie de dépistage la plus performante fait appel à la combinaison des données immunologiques et génétiques. Celle-ci devrait permettre de mieux identifier les patients pour qui une stratégie préventive serait utile, voire salvatrice. En pratique, les études de prévention s'adressent aux patients chez qui un diabète de type 1 vient d'être diagnostiqué, ceux qui souffrent d'un diabète de type LADA dont le décours est étrangement prolongé, les apparentés de premier degré (souvent des frères et sœurs de nouveaux patients diabétiques de type 1), voire les nouveau-nés de parents diabétiques de type 1 qui présentent déjà des taux élevés de plusieurs auto-anticorps.

LES ÉTUDES ANCIENNES D'IMMUNOMODULATION : EXPÉRIENCE AVEC LA CICLOSPORINE ET L'AZATHIOPRINE

On connaissait les effets favorables de la ciclosporine et de l'azathioprine dans la prévention du rejet de greffe d'organes. Dès les années 80, diverses études ont mis en évidence les effets positifs de ces deux médicaments pour diminuer la destruction progressive des cellules B au cours du diabète de type 1. Cependant, les effets secondaires furent tels qu'il était impossible de proposer pareil traitement à long terme chez un nombre important de patients, et encore moins chez les sujets simplement à risque de développer la maladie (19).

Chez les sujets dont le diagnostic venait d'être posé et chez les sujets à haut risque, plusieurs études non randomisées (mais dont plusieurs placebo-contrôlées) ont eu lieu. En grande majorité, celles-ci ont démontré un effet favorable de la ciclosporine ou de l'azathioprine sur le pourcentage de rémissions cliniques, la réserve en peptide-C ou le métabolisme glucidique, sans toutefois pouvoir véritablement prévenir la maladie, ni l'évolution vers l'insulinodépendance (20). Cependant, le problème majeur restait la nécessité d'un traitement médicamenteux chronique aux effets secondaires inacceptables (néphrotoxicité irréversible pour la ciclospororine et toxicité médullaire et hépatique pour l'azathioprine). Les effets généraux de l'immunosuppression furent également considérés comme un obstacle infranchissable (risque de néoplasies et d'infections graves). Malgré tout, ces essais furent déterminants pour le futur car ils permirent de poursuivre les recherches visant à développer une immunothérapie plus efficace et surtout plus sûre. Ils ont, par ailleurs, apporté la preuve que le processus qui entraîne la destruction des cellules B est bien médié par des réactions immunitaires et certains mécanismes tels que la participation des lymphocytes T furent clairement établis (21).

L'étude "Canadian-European Cyclosporin Randomized Trial" explora les relations entre l'immunité humorale, les réponses clinique et biologique et l'immunosuppression. Il y apparut que la ciclosporine est capable de réduire le taux, voire d'éradiquer, les anticorps de type ICA et IAA. Ces effets n'avaient malheureusement pas de répercussions sur la rémission de la maladie (possibilité de suspendre complètement l'insulinothérapie) ou même sur les valeurs de peptide-C stimulé (estimation de la capacité sécrétoire résiduelle des cellules B) (22). Ces observations démontrent donc que les mécanismes de la réaction immunitaire humorale ne sont pas de toute

première importance dans la destruction des cellules B. Cette étude suggéra également que, chez certains patients, la perte des cellules B était très accélérée durant cette période proche du diagnostic. Cette approche basée sur l'immunomodulation reste la base des études récentes que nous vous rapportons ci-après.

LES ÉTUDES ACHEVÉES RÉCEMMENT

ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial)

Cette étude multicentrique européenne a fait l'objet d'un article détaillé dans un numéro récent de la Revue Médicale de Liège (23). Le nicotinamide (ou vitamine B3) avait été proposé comme agent protecteur via une action susceptible de réduire le stress oxydatif pour la cellule B. Ce mécanisme complexe, que nous ne détaillerons plus ici, était par ailleurs couplé à un effet de régulation sur l'expression génique, au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, en particulier. Ces effets devraient permettre de protéger la cellule B de l'apoptose suite à son agression par plusieurs agents cytotoxiques.

L'objectif de cette étude était de vérifier si l'administration *per os* de nicotinamide permettait de réduire significativement le risque de progression vers un diabète avéré chez des sujets apparentés du premier degré de patients diabétiques de type 1 lors d'un suivi prospectif de 5 ans. Au total, 549 individus comparables concernant diverses caractéristiques (démographiques, cliniques, métaboliques, immunologiques et génétiques) et à risque élevé de développer la maladie (taux d'anticorps de type ICA supérieurs à 20 Unités JDF comme critère utilisé dans cet essai) se virent proposer soit du nicotinamide à la dose de 1,2 g par m^2 de surface corporelle et par jour, soit un placebo. Le taux de progression vers un diabète de type 1 avéré fut de 30 % pour l'ensemble de la population suivie. Les résultats d'études pilotes préalables qui laissaient entrevoir un effet protecteur du nicotinamide furent complètement remis en cause. En effet, aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été retrouvée et le taux de progression vers la maladie a été similaire.

Malgré la déception légitime lors de la présentation de ces résultats, diverses leçons positives pouvaient être tirées de cette étude. L'aboutissement en soi d'un tel projet européen multicentrique laisse entrevoir un espoir quant à la faisabilité d'un travail de cette dimension pour des études futures dans ce domaine difficle. L'étude ENDIT conforte la valeur inestimable des grands essais contrôlés en accord avec la médecine factuelle (ou Evidence-Based Medecine). En effet, seule cette démarche a permis au corps médical d'avoir une réponse claire et définitive à la question de l'efficacité éventuelle du nicotinamide à laquelle la littérature n'apportait jusqu'alors que des données contradictoires et incomplètes (24). Enfin, ENDIT a apporté des renseignements précieux sur l'histoire naturelle de la maladie : le concept selon lequel le risque de développer la maladie augmente avec le nombre d'anticorps présents se vérifie dans le suivi de ces patients. En effet, la présence seule d'ICA ne conférait qu'un risque plutôt modeste, mais celui-ci devenait très important en cas de présence simultanée des autres anticorps (anti-GAD, anti-IA2 et anti-insuline). ENDIT a donc démontré qu'il était possible de dépister les sujets à haut risque de développer un diabète de type 1.

DPTT-1 (Diabetes Prevention Trial-Type 1)

Les détails de ce vaste essai multicentrique américain de prévention du diabète de type 1 par l'administration précoce d'insuline ont également été rapportés dans deux articles de la Revue Médicale de Liège (25, 26) et nous rappellerons ici les points marquants de cette étude (27). Plus de 3.000 sujets apparentés du premier et du second degré de patients diabétiques de type 1 et porteurs d'auto-anticorps de type ICA, AAI ou anti-GAD ont été étudiés. Finalement, 339 jeunes patients ont été inclus dans l'étude. Ceux-ci présentaient un risque élevé de présenter un diabète de type 1 dans les 5 ans (estimé à plus de 50 %). Ils furent randomisés en deux groupes, l'un bénéficiant d'une petite dose d'insuline ultralente humaine injectée matin et soir, l'autre servant de témoin. Le critère d'évaluation principal était l'apparition d'un diabète selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Après un suivi médian de 3,7 années, le résultat global fut décevant puisque le taux annuel de progression vers un diabète avéré était de 15,1 % dans le groupe d'intervention et de 14,6 % dans le groupe d'observation. Il était dès lors, démontré que ce schéma d'administration d'insuline n'enrayait nullement la progression de la maladie. Le tarissement de l'insulinosécrétion chez ces patients à haut risque de développer un diabète de type 1 n'était pas prévenu par un quelconque effet métabolique (mise au repos de la cellule B) ou immunologique (induction d'une tolérance) de l'insuline lente administrée par voie sous-cutanée à ce stade précoce de la maladie chez des sujets à haut risque. La raison prin-

cipale de cet échec pourrait être le stade déjà trop tardif de la maladie au cours duquel cet essai de prévention a été réalisé.

Le second versant de cette étude fait appel à l'administration orale d'insuline chez des sujets non diabétiques à moindre risque de développer la maladie (risque évalué entre 25-50 % à 5 ans). Les résultats sont attendus au cours des prochains mois. Il faut signaler que l'insuline orale administrée à des patients diabétiques de type 1 nouvellement diagnostiqués n'a pas permis de ralentir l'épuisement de la sécrétion insulinique, ni dans l'étude française DIOR, ni dans l'étude italienne IMDIAB VII (28, 29). Cependant, il est possible que l'absence de résultats dans ces deux essais soit imputable à une intervention trop tardive et que des effets plus favorables soient obtenus lors d'une intervention beaucoup plus précoce.

Enfin, il est important de signaler qu'un effet potentiel redouté de l'administration précoce d'insuline, comme l'aggravation du processus immunologique avec stimulation des réactions contre le soi ou la survenue d'hypoglycémies graves, n'a heureusement pas été décrit dans ces études.

Anticorps monoclonaux anti-CD3

Cet essai de prévention du diabète de type 1 au stade inaugural de la maladie est une intervention plus tardive dans le décours de l'histoire naturelle du diabète de type 1. Elle s'adresse, en effet, à des patients très récemment diagnostiqués (dans les 6 premières semaines qui suivent le diagnostic). La théorie justifiant l'administration d'un anticorps monoclonal anti-CD3 repose sur le rôle établi des lymphocytes T cytotoxiques dans le mécanisme de destruction des cellules B. Des résultats chez la souris NOD ("Non Obese Diabetic") ont mis en évidence le rôle protecteur, voire thérapeutique, de ces anticorps monoclonaux modifiés contre le complexe CD3 (30). Les mécanismes précis des réactions impliquées ont été décrits dans un article précédent (26). Une première étude pilote incluant 24 patients a été publiée, il y a peu, dans le New England Journal of Medecine avec des résultats prometteurs. Elle a montré, en effet, dans le groupe traité par anticorps monoclonal anti-CD3, le maintien, voire l'augmentation, de la production d'insuline à un an (31). Cet effet a eu une répercussion clinique positive puisque l'hémoglobine glyquée était meilleure et les besoins en insuline moindres chez les patients traités. De plus, la modification de la réponse immunitaire semblerait plus prolongée que celle obtenue avec les traitements immunomodulateurs classiques. Enfin, les effets secondaires de l'anticorps humanisé modifié utilisé dans cette étude furent modestes et seuls des épisodes de fièvre, rash et anémie lors de l'administration aiguë ont été rapportés. L'espoir d'une intervention, même tardive, est dès lors ravivé et de plus grandes séries seront étudiées dans un futur proche.

LES PROJETS EN COURS

TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk)

Il s'agit d'un essai de prévention du diabète de type 1 par l'introduction retardée des protéines alimentaires. Divers agents environnementaux tels que des facteurs alimentaires seraient capables d'initier la cascade immunologique caractéristique du diabète de type 1 (32). Le pré-requis nécessaire pour développer ou non la maladie serait le patrimoine génétique, conférant ou pas une susceptibilité importante d'évoluer vers le diabète de type 1. Divers agents alimentaires tels que la protéine de lait de vache, la gliadine ou des composés de type nitrosamine ont été évoqués pour expliquer l'inter-relation entre prédisposition génétique et facteurs environnementaux déclencheurs de la réaction autoimmunitaire (33, 34). Diverses données épidémiologiques humaines ont ainsi été confirmées dans les expériences animales (chez la souris NOD par exemple) et ces résultats mettaient en évidence le rôle crucial de l'exposition aux antigènes durant la période périnatale comme facteur initiateur de la destruction des cellules B (35). Ces facteurs déclencheurs précoces sont ainsi devenus des cibles privilégiées pour une stratégie de prévention primaire.

L'hypothèse du lait de vache est supportée par diverses études bien menées dans de nombreuses régions du monde, même si certaines observations vont aussi à l'encontre de cette théorie. L'allaitement est connu pour être un facteur "protecteur" quant au risque futur de développer un diabète de type 1 et des données cliniques confirment sans ambiguité la relation entre fréquence du diabète de type 1 et allaitement de courte durée et/ou introduction rapide du lait de vache dans l'alimentation du jeune enfant. Dès 1996, une étude finlandaise avait rapporté une relation entre les taux d'anticorps contre les protéines du lait de vache et les auto-anticorps typiques du diabète de type 1, tant pour des enfants avec un diagnostic récent de diabète de type 1 que chez les jeunes apparentés (36). Cependant, d'autres analyses vont à l'encontre de cette association entre exposition précoce au lait de vache et autoimmunité contre la cellule B. Au vu de ces

données épidémiologiques contradictoires, seul un grand essai d'intervention contrôlé est susceptible d'apporter une réponse décisive à la question de savoir si ces facteurs alimentaires jouent vraiment un rôle prépondérant dans la physiopathologie du diabète de type 1.

L'étude TRIGR est un vaste essai randomisé prospectif qui s'adresse aux nouveau-nés à risque de devenir diabétiques de type 1. Le risque élevé est estimé par le fait d'être l'enfant d'une mère ou d'un père diabétique de type 1 avec présence de l'haplotype HLA-DQB1*0302 (haplotype de susceptibilité) et absence de HLA-DQB1*0602, *0603 et *0301 (haplotype protecteur). Il a été conseillé à toutes les mères d'allaiter au moins 6 mois et les enfants sont alors randomisés dès le sevrage (avant les 6 premiers mois de vie si l'allaitement seul n'était plus possible) en deux groupes : le premier groupe bénéficie de suppléments alimentaires de type hydrolysat dit "poussé" de caséine (Nutramigen®) : les protéines sont ainsi hydrolysées en petits fragments qui suffisent comme source alimentaire d'acides aminés, mais qui seraient trop petits pour stimuler le système immunitaire. Le second groupe reçoit un complément d'apport protéiné couramment prescrit lors du sevrage. La période d'intervention devrait durer au moins 6 mois et le suivi prévu est de 5 ans. Des paramètres tels que l'apparition d'un diabète de type 1 et, surtout, la découverte d'autoanticorps, seront analysés en détail. Le recrutement a duré 2 ans, 6.000 familles avec un père ou une mère diabétique de type 1 chez qui un enfant était attendu ont été contactées, 50 millions de dollars ont été investis et 17 pays ont participé à cette étude dont les résultats finaux, très attendus, devraient être connus avant la fin de l'année 2003.

INIT 1 (Intranasal Insulin Trial in pre-clinical type 1 diabetes)

La démonstration dans les études animales de la capacité de prévenir le diabète de type 1 par l'administration d'insuline, via des voies dites "tolérogènes", est à l'origine de l'étude pilote australienne et italienne INIT 1. Trente-huit jeunes individus (âge médian de 10,8 ans) à haut risque de développer la maladie ont reçu de l'insuline intranasale ou un placebo dans cette étude randomisée en double aveugle qui propose un cross-over à 6 mois. Les premiers résultats évoquent, d'une part, une excellente tolérance pour ce mode d'administration et, d'autre part, un effet protecteur potentiel de l'insuline intranasale. Cette action favorable serait obtenue via des modifications au sein des réactions impliquant les lymphocytes T avec une tendance vers une immunité médiée par les lymphocytes Th2 (T-helper 2) aux dépens des Th1 (dont le rôle pathogène est clairement établi dans la physiopathologie du diabète de type 1) (37). Les premières publications détaillées de cet essai limité sont encore attendues. Si les résultats s'avèrent positifs, il conviendra de les vérifier dans une étude prospective à large échelle.

ETUDES EN COURS DANS LE CADRE DU REGISTRE BELGE DU DIABÈTE

Le Registre Belge du Diabète a participé à l'étude multicentrique européenne ENDIT dont les résultats négatifs ont été rappelés ci-dessus. Deux essais importants dans le domaine de la prévention du diabète de type 1 sont actuellement en cours en Belgique (10).

Le premier essai étudie les effets potentiellement bénéfiques de l'administration prophylactique d'insuline chez des sujets à haut risque (le critère utilisé ici se réfère à la présence d'anticorps anti-IA2). Les résultats décevants du DPTT-1 décrits ci-dessus n'ont pas terni complètement l'enthousiasme vis-à-vis de cette étude, car des différences importantes dans la méthodologie existent entre cette étude belge et le DPTT-1 américain. L'utilisation d'insuline rapide (afin d'éviter les pics d'hyperglycémie post-prandiale) permettrait d'obtenir un avantage métabolique. Par ailleurs, les modalités de dépistage immunologique, en faisant appel au dosage des auto-anticorps anti-IA2, pourraient mieux identifier les sujets candidats pour ce type d'intervention. Quels que soient les résultats finaux, cette étude devrait permettre d'analyser plus en détail les différents stades de l'histoire naturelle de la perte de fonction des cellules B ainsi que les marqueurs susceptibles de prédire le mieux l'évolution vers l'insulinodépendance dans cette population belge à haut risque de diabète de type 1.

Le second essai est une étude multicentrique prospective qui utilise des anticorps monoclonaux anti-CD3 humanisés dans les premières semaines suivant le diagnostic du diabète de type 1 chez des patients qui gardent une réserve insulinique significative. Un groupe contrôle qui aura reçu un placebo servira à déterminer l'intérêt de ces molécules. Cette étude est donc sensée vérifier les résultats prometteurs de l'étude pilote américaine mentionnée ci-dessus (30), mais, cette fois, sur un groupe nettement plus important de 80 patients. Le recrutement vient de se terminer au printemps 2003 et les résultats sont attendus avec impatience.

CONCLUSION

La meilleure compréhension de l'histoire naturelle du diabète de type 1 permet de croire à la mise sur pied prochaine d'une stratégie préventive qui permettrait de stopper la maladie et ses complications futures. Bien avant l'hyperglycémie inaugurale, divers mécanismes complexes se déroulent durant une longue période préalable au diagnostic. Ceci permet de proposer une intervention capable de sauver les cellules B du pancréas avant leur destruction finale. Des marqueurs génétiques et immunologiques qui reflètent le risque élevé ou pas de développer la maladie sont déjà disponibles et d'autres devraient encore être identifiés de façon à lancer des stratégies de prévention de la maladie au sein des sous-groupes les plus à même de bénéficier de ce type d'intervention.

La connaissance de plus en plus précise des mécanismes immunologiques qui jouent un rôle pathogène dans le diabète de type 1 indique qu'il est probablement possible de bloquer ces réactions contre le soi à un stade très précoce. L'évitement des protéines du lait de vache durant la période périnatale fait l'objet d'un essai clinique destiné à tester cette hypothèse. L'administration prophylactique d'insuline par voie orale ou par voie sous-cutanée ou encore de nicotinamide chez les sujets à risque d'évoluer vers un diabète de type 1 était supposée protéger la cellule B contre les réactions immunitaires typiques de cette pathologie, mais les résultats négatifs récemment publiés indiquent que d'autres voies devront être explorées. L'inhibition des actions délétères des lymphocytes T sur la cellule B grâce aux anticorps monoclonaux anti-CD3 est une approche intéressante, même à un stade dit avancé de l'histoire de la maladie (dans les premières semaines suivant le diagnostic clinique) et des études plus larges sont en cours afin de confirmer l'intérêt de ce traitement. Enfin, l'administration nasale d'insuline serait une voie dite "tolérogène" qui permettrait de conférer une protection pour les sujets à risque. Un autre espoir, peut-être plus utopique, est celui de proposer un jour dans le schéma de vaccination des nouveau-nés à risque un vaccin capable de les protéger grâce à une modulation bénéfique de leur système immunitaire.

Malgré les récents échecs dans le domaine de la prévention du diabète de type 1, la communauté scientifique garde l'espoir et est, sans doute, loin d'avoir épuisé toutes les ressources potentielles. Des moyens importants sont régulièrement mis à disposition des chercheurs et des cliniciens, notamment par la "Juvenile Diabetes Federation", afin d'éradiquer cette maladie chronique parmi les plus fréquentes et les plus graves chez les sujets jeunes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Geenen V.— Le diabète insulinodépendant. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 684-694.
2. Mauricio D, Mandrup-Pousen T.— Apoptosis and the pathogenesis of IDDM : a question of life and death. *Diabetes*, 1998, **27**, 1537-1543.
3. Yoon J, Jun H, Santamaria P.— Cellular and molecular mechanisms for the initiation and progression of beta cell destruction resulting from the collaboration between macrophages and T cells. *Autoimmunity*, 1998, **27**, 109-122.
4. Naik R, Palmer J.— Preservation of beta-cell function in type 1 diabetes. *Diabetes Rev*, 1999, **7**, 154-182.
5. Gottlieb P, Eisenbarth G.— Diagnosis and treatment of pre-insulin dependent diabetes. *Annu Rev Med*, 1998, **49**, 391-405.
6. Rabinovitch A.— Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM. Therapeutic intervention by immunostimulation ? *Diabetes*, 1994, **43**, 613-621.
7. Geenen V, Lefèbvre P.— The intrathymic expression of insulin-related genes : implications for pathophysiology and prevention of Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 1998, **14**, 95-103.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
9. Krolewski A, Warram J, Rand L, et al.— Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med*, 1987, **317**, 1390-1398.
10. Gorus F, Pipeleers D.— Prospects for predicting and stopping the development of type 1 of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2001, **15**, 371-389.
11. Luyckx FH, Delcour S, Philips JC, Scheen AJ.— Le dosage des auto-anticorps anti-GAD et anti-IA2 : une aide au diagnostic précoce du diabète de type 1. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 169-175.
12. Thivolet C, Nicolino M, Monbeig S, et al.— The GRADI study. Combination of autoantibody markers and risk for development of type 1diabetes : results from a large French cohort of family members. *Diabetes Metab*, 2002, **28**, 279-285.
13. Gorus F.— Diabetes registries and early biological markers of insulin-dependent diabetes mellitus. Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Metab Rev*, 1997, **13**, 247-274.
14. Vandewalle CL, Falorni A, Lernmark A, et al.— Associations of GAD65- and IA-2- autoantibodies with genetic risk markers in new-onset IDDM patients and their siblings. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care*, 1997, **20**, 1547-1552.
15. Thivolet C.— Le diabète de type 1 à marche lente (diabète LADA). Diagnostic et prise en charge. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*, 2001, 145-149.
16. Bach JF, Garchon HJ, van Endert P.— Genetics of human type 1 diabetes mellitus. *Curr Dir Autoimmun*, 2001, **4**, 1-30.

17. Ronningen KS, Keiding N, Green A, EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes.— Correlations between the incidence of childhood-onset type I diabetes in Europe and HLA genotypes. *Diabetologia*, 2001, **44** (Suppl 3), B51-59.

18. Pietropaolo M, Becker DJ, LaPorte RE, et al.— Progression to insulin-requiring diabetes in seronegative prediabetic subjects : the role of two HLA-DQ high-risk haplotypes. *Diabetologia*, 2002, **45**, 66-76.

19. Nerup J, Bendtzen K, Mandrup-Poulsen T.— A role for cyclosporin A in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus ? *Diabet Med*, 1985, **2**, 441-446.

20. Mahon JL, Dupre J, Stiller CR.— Lessons learned from use of cyclosporin for insulin-dependent diabetes mellitus. The case for immunotherapy for insulin-dependent diabetics having residual insulin secretion. *Ann N Y Acad Sci*, 1993, **696**, 351-363.

21. Erlanger B.— Do we know the site of action of cyclosporin ? *Immunol Today*, 1992, **13**, 487-490.

22. Mandrup-Poulsen T, Molvig J, Andersen HU, et al.— Lack of predictive value of islet cell antibodies, insulin antibodies, and HLA-DR phenotype for remission in cyclosporin-treated IDDM patients. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. *Diabetes,1990*, **39**, 204-210.

23. Philips JC, Scheen AJ.— Essai de prévention du diabète de type 1 par le nicotinamide : les leçons positives d'un essai clinique négatif (ENDIT). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 672-675.

24. Scheen AJ.— Evidence-Based Medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 216-219.

25. Scheen AJ, Philips JC.— Insulinothérapie pour prévenir le diabète de type 1 chez des sujets apparentés à haut risque : résultats négatifs du "Diabetes Prevention Trial-Type 1". *Rev Med Liège*, 2002, **56**, 536-538.

26. Philips JC, Scheen AJ et le Registre Belge du Diabète.— Essais de préservation des cellules B à la phase initiale du diabète de type 1 : résultats négatifs avec l'insuline retard, mais prometteurs avec un anticorps monoclonal anti-CD3. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 413-417.

27. Diabetes Prevention Trial – Type 1 Diabetes Study Group.— Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 1685-1691.

28. Chaillous L, Lefevre H, Thivolet C.— Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. Diabete Insuline Orale group. *Lancet*, 2000, **356**, 545-549.

29. Pozzilli P, Pitocco D, Visalli N, et al.— No effect of oral insulin on residual beta-cell function in recent-onset type I diabetes (the IMDIAB VII). IMDIAB Group. *Diabetologia*, 2000, **43**, 1000-1004.

30. Chatenoud L, Thervet E, Primo J, et al.— Anti-CD3 antibody induces long-term remission of overt autoimmunity in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**, 123-127.

31. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, et al.— Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 1692-1698.

32. Vaarala O, Hyoty H, Akerblom HK.— Environmental factors in the aetiology of childhood diabetes. *Diabetes Nutr Metab*, 1999, **12**, 75-85.

33. Ahmed T, Kamota T, Sumazaki R, et al.— Circulating antibodies to common food antigens in Japanese children with IDDM. *Diabetes Care*, 1997, **20**, 74-76.

34. Holmes W.— Association of exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity (letter). *JAMA*, 1996, **276**, 1800.

35. Vaarala O, Knip M, Paronen J, et al.— Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes*, 1999, **48**, 1389-1394.

36. Vaarala O, Kaste J, Klemetti P, et al.— Development of immune response to orally administered cow milk protein in young children. *Ann NY Acad Sci*, 1996, **778**, 429-430.

37. Pastore MR, Bazzigaluppi E, Belloni C, et al.— Six months of gluten-free diet do not influence autoantibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 162-165.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J.C. Philips, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.